DIE BEEINFLUSSUNG DES INSULINBEDARFS, DER GLUCOSEAUSSCHEIDUNG IM URIN UND DES HÄMOGLOBIN A_{Ia-c} - GEHALTS DURCH EINNAHME VON GUAR GUM BEI KINDLICHEN DIABETIKERN

vorgelegt von

Hermann Dichtl

aus

Erding

1980

1981

Aus der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

DIE BEEINFLUSSUNG DES INSULINBEDARFS, DER GLUCOSEAUSSCHEIDUNG IM URIN UND DES HÄMOGLOBIN A_{Ia-c} - GEHALTS DURCH EINNAHME VON GUAR GUM BEI KINDLICHEN DIABETIKERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hermann Dichtl

aus

Erding

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Endres
Mitberichterstatter:	Professor Dr. K. Betke
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Dezember 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	
I.	Bedeutung der faserreichen Ernährung für Diabetes	1
II.	Vorkommen und Struktur von Guar Gum	3
III.	Bedeutung der Hämoglobine HbA_{Ia-c} für Diabetes - Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse -	5
B.	Methodik	
I.	Selektion der Patienten	9
II.	Ablauf des Programms	10
III.	Meßmethoden	
	- Ermittlung des Insulinbedarfs	11
	- Bestimmung der Glucoseausscheidung im Urin	11
	- Bestimmung des prozentualen HbA_{Ia-c} - Gehalts am Gesamthämoglobin	13
IV.	Methodenkritik	15
V.	Prüfung der Reproduzierbarkeit der Methode	16
VI.	Statistik	16
C.	Ergebnisse	
I.	Veränderung der Glucoseausscheidung im Urin	18
II.	Veränderung des Insulinbedarfs	25
III.	Veränderung des prozentualen Gehalts des Hämoglobin A_{Ia-c} am Gesamthämoglobin	31
	Vergleich mit nichtdiabetischen Kindern	35
IV.	Korrelation zwischen der Glucoseausscheidung und dem HbA_{Ia-c}	36

		Seite
D.	Diskussion der Ergebnisse	37
E.	Zusammenfassung	41
F.	Literaturverzeichnis	42

A. Einleitung

Bedeutung der faserreichen Ernährung für Diabetes mellitus

Eine immer größer werdende Zahl epidemiologischer und auch experimenteller Studien (7, 26, 35, 37) hat während der letzten Jahre direkte Zusammenhänge zwischen dem Fasergehalt der Nährstoffe - gemeint ist der Anteil nicht-resorbierbarer pflanzlicher Fasern in den von der jeweils untersuchten Bevölkerungsgruppe bevorzugten Nahrungsmitteln - und der Inzidenz bestimmter Krankheiten vermuten lassen.

Ausgangspunkt dieser Studien war die seit langem bekannte Tatsache, daß bei Vegetariern einige Krankheiten, unter anderem der Diabetes mellitus, seltener als bei omnivoren Personen auftreten (3, 9, 14, 39). Am besten bekannt sind die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen zur Häufigkeit colo - rectaler Carcinome. Sie werden mit zunehmender Industrialisierung immer häufiger, das heißt je höher der Verbrauch industriell vorgefertigter und veredelter Nahrungsmittel und je geringer ihr Rohfaseranteil, desto höher das Risiko der Carcinomerkrankung (24, 25). Es wird diskutiert, daß auch mehrere andere Krankheiten durch mangelden Fasergehalt der Nahrung bedingt sind. Durch die Verringerung des Faseranteils sinkt das Stuhlgewicht drastisch ab, es kann zur Obstipation kommen (6). Als Folge der chronischen Obstipation können sich Hiatushernie, Hämorrhoiden, Varikosis und eine Kolondivertikulose entwickeln (25).

Der Diabetes mellitus gehört ebenfalls in die Reihe derjenigen Krankheiten, deren Ätiologie letztlich unklar

ist und für deren Entstehung oder Verlauf die faserarme Ernährungsweise eine Rolle spielen soll (6, 38). Daher war es naheliegend, nach Wegen einer therapeutischen Nutzung der Faserstoffe beim Erwachsenendiabetes zu suchen. Bereits 1977 stellte Jenkins fest, daß bei zusätzlicher Gabe von Rohfaserprodukten zur normalen Diät erwachsener Diabetiker die Glucoseausscheidung im Urin signifikant abfiel (21). Jenkins verwendete als Rohfaserprodukte Guar Gum. Zudem ließ sich nachweisen, daß bei Stoffwechselgesunden sowie bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes der Zusatz der Faserstoffe Guar oder Pectin zu einer standardisierten Diät zu niedrigeren postprandialen Glucosewerten und zu niedrigeren Insulinkonzentrationen des Serum führte (13, 17, 18).

In einer Versuchsreihe verglichen Jenkins und Mitarbeiter die Stoffwechselwirkungen der heute häufiger verwendeten Ballaststoffe bei einer Gruppe von stoffwechselgesunden Versuchspersonen miteinander. Dabei wurden standardisierte Mengen der Füll- bzw. Quellstoffe Guar, Traganth, Pectin bzw. Methylcellulose, Weizenkleie und Cholestyramin zu den aus Monosacchariden bestehenden Testmahlzeiten gegeben. Es ergab sich, daß jeder dieser zugegebenen Faserstoffe die Glucoseresorption beeinflußte. Nur Guar, Traganth und Methylcellulose verringerten jedoch eindeutig und statistisch signifikant den Anstieg des Serum-insulins und die Glucoseresorption (19).

Miranda und Horwitz fanden, daß bei insulinbehandelten erwachsenen Diabetikern während der faserreichen Diät, im Gegensatz zur faserarmen Diät, die Blutglucosewerte am Nachmittag und am späten Abend eindeutig niedriger waren (27). Außerdem konnte durch

standardisierte Zugabe von Guar zu den Mahlzeiten eine Verringerung im Insulinbedarf der Patienten erreicht werden (20).

Unter den Rohfaser enthaltenden Füll- bzw. Quellstoffen hat sich als der effektivste blut- bzw. urinzuckersenkende Nahrungsfaserstoff Guar Gum (Synonym Guaran) erwiesen (19).

Guar Gum

Guar ist eine sehr alte Kulturpflanze, die hauptsächlich in Indien und Pakistan, neuerdings auch in Texas, angebaut wird. Es ist eine einjährige Hülsenfrucht, Cyamopsis tetragonoloba; in den ursprünglichen Anbaugebieten wird es hauptsächlich als Viehfutter verwendet.

Das Samendospermmehl wird zu Guar Gum verarbeitet. Chemisch ist es ein Galactose enthaltendes neutrales Polysaccharid, ein 1,4 Galactomanan. Bei der Keimung der Saat dient es als Nahrung für die heranwachsende Pflanze.

Lebensmittelqualitäten von Guar Gummi enthalten üblicherweise mindestens ca. 80 % unverdaulicher Kohlenhydrate. Die restlichen Mengen natürlicher Begleitstoffe teilen sich wie folgt auf:

ca.	3 - 5 %	Proteine
ca.	3 - 5 %	Rohfaser
je ca.	0,6 - 1 %	Fett und Pflanzenasche
ca.	8 - 12 %	Feuchtigkeit

Guar Gum gehört gemäß den Empfehlungen der FAO/WHO[1)] zu den "Food Additives", deren "Acceptable Daily Intake" (ADI) keiner Spezifikation bedarf. Die ADI-Einstufung lautet "not specified" (das ist die Ablösung der früheren Bezeichnung "not limited"). Die Langzeit-Versuche an Tieren haben zu keinen Schädigungen geführt; die kontinuierliche Verabreichung größerer Mengen derartiger Schleimstoffe führt aber zu einer Beeinflussung der Konsistenz der Fäkalmassen.

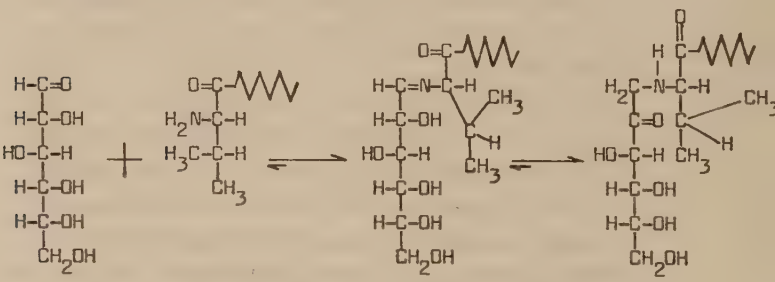
---

1. Food and Agriculture Organisation of the United Nations / World Health Organisation

Bedeutung der Hämoglobine HbA_{Ia+b+c} für Diabetes

Trivelli und Mitarbeiter hatten als erste bei hundert erwachsenen Diabetikern einen erhöhten Anteil der Hämoglobine HbA_{Ia-c} zwischen 9,3 und 15,8 % am Gesamthämoglobin gegenüber 5 - 8 % bei gesunden Personen gefunden (36). Bei kindlichen Diabetikern fand Paulsen einen Anstieg des HbA_{Ia-c} auf 10 - 23 % (28). Da bei Nichtdiabetikern mit Glucosurie während einer Prednisonbehandlung und auch bei Kindern mit asymptomatischer Hyperglykämie keine Erhöhung des Anteils des HbA_{Ia-c} festgestellt werden konnte, lag es nahe, einen Zusammenhang zwischen der langandauernden Hyperglykämie bei Diabetes mellitus und der erhöhten HbA_{Ia-c} - Konzentration zu postulieren.
Durch intensive Forschung im vergangenen Jahrzent gelang zunächst der Nachweis, daß die Erhöhung des Anteils des HbA_{Ia-c} durch eine Vermehrung des HbA_{Ic} zustande kommt.
Bereits 1968 hatte Rahbar bei Diabetikern durch Hämoglobinelektrophorese ein abnorm schnell wanderndes Hämoglobin entdeckt (29). Durch Chromatographie auf Kationenaustauschern konnte in nachfolgenden Untersuchungen die "diabetische Komponente" als HbA_{Ic} identifiziert werden, welches bei stoffwechselgesunden Personen in geringerem Ausmaß vorhanden ist als bei Diabetikern.
Clegg und Schröder (8) konnten durch Modifikation in der Chromatographie von Hämoglobin A zu HbA_{Ia-e}, HbA_{II} und HbA_{III} gelangen. HbA_{II} ist die Hauptkomponente, HbA_{Id} und HbA_{Ie} scheinen Lagerungsartefakte zu sein und können nicht immer nachgewiesen werden (16).

Die Strukturunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ließen sich wie folgt aufklären:
HbA_{III} besteht aus zwei α und zwei δ Ketten ($\alpha_2\delta_2$),
HbA_{II} besteht aus zwei α und zwei β Ketten ($\alpha_2\beta_2$).
Im Unterschied zum fetalen Hämoglobin HbF ($\alpha_2\gamma_2$) haben die Komponenten A_{Ia-c} die gleiche Aminosäuresequenz wie HbA_{II}.
Beim HbA_{Ic} wird der Ladungsunterschied durch eine Gruppe, die das N - terminale Ende der β - Ketten blockiert, hervorgerufen (2, 15). Die blockierende Gruppe im HbA_{Ic} konnte als Glucose identifiziert werden, die in Form einer Schiffschen Base an die endständige Aminosäure Valin gebunden ist (5).
HbA_{Ic} ist damit ein Glykoprotein, das in der Art seiner Bindung eine Sonderstellung einnimmt. Im Gegensatz zu der in Glykoproteinen üblichen Glykosidbindung läßt sich eine Bindung zwischen Hämoglobin und Glucose wie folgt darstellen:



D-Glucose Valin-R Aldimin (Schiffsche Base) Ketoamin

Durch Umlagerung entsteht aus der Aldimin-Bindung die sehr stabile Ketoamin-Bindung. Das bedeutet, daß gebildetes HbA_{Ic} nicht mehr in HbA_{II} rückverwandelt wird.

Während der Lebensdauer der Erythrozyten von ca. 12o Tagen steigt der Gehalt von HbA_{Ic} in den ersten 5o Tagen etwa linear an, um dann relativ konstant zu bleiben (4, 22). Daraus ergibt sich, daß die Transformation von Hämoglobin A zu Hämoglobin A_{Ic} ein langsamer, nicht enzymatischer Prozeß ist. Es scheint sich um eine chemische Kondensation von Hämoglobin und Glucose, die beide im Erythrozyten in hoher Konzentration vorhanden sind, zu handeln (4). Beim Diabetiker wird demnach in Abhängikeit von der Hyperglykämie das Hämoglobin A im zirkulierenden Erythrozyten durch Einführung von Glucose in das fertige Hämoglobinmolekül in HbA_{Ic} verwandelt. Da durch die Stabilität der Verbindung der erhöhte Gehalt an glykosyliertem Hämoglobin auch nach der Normalisierung der Blutzuckerwerte bestehen bleibt, kann folglich aus den Werten für HbA_{Ia+b} und HbA_{Ic} ein Bild für die Stoffwechselsituation der vergangenen Wochen gewonnen werden.
Elkeles, Wu und Hambley fanden 1978 eine signifikante Korrelation sowohl zwischen dem Durchschnittsblutzucker des Vorjahres und dem Gehalt an HbA_{Ia-c} als auch zwischen dem regelmäßig zur gleichen Zeit gemessenem Blutzucker und dem prozentualen Gehalt an HbA_{Ia-c} (11).
Durch umfangreiche Untersuchungen konnten Conen und Rubenstein zeigen, daß der prozentuale Anteil des HbA_{Ic} ein guter Parameter für die Beurteilung der Stoffwechsellage ist (12). Diese Ergebnisse konnten

durch mehrere andere Untersuchungen verifiziert werden; Schröter e.a. fanden dabei auch bei diabetischen Kindern eine gute Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil der glykosylierten Hämoglobine HbA_{Ia+b+c} und der Stoffwechsellage (34).

Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte ich mit meiner Arbeit untersuchen, ob sich beim kindlichen Diabetes mellitus eine Stabilisation der Stoffwechsellage durch die regelmäßige Einnahme von Guar Gum zu den Mahlzeiten erzielen läßt. Als Parameter für die Kontrolle der Stoffwechsellage und die Wirksamkeit der Therapie dienten dabei das HbA_{Ia+b+c}, der Insulinbedarf sowie die Gesamtglucoseausscheidung im Sammelurin jeweils einer Woche.

8. Methodik

- Patienten

Aus der Diabetesambulanz der Universitätskinderklinik München im Dr. von Haunerschen Kinderspital wurden 15 Kinder ausgewählt, bei denen die langandauernde und regelmäßige Einnahme sowie das mehrmalige Sammeln des Gesamturins einer Woche möglich war.

Zwei Kinder konnten das Programm nicht zu Ende führen und brachen vorzeitig ab; eines davon wegen Gewichtsabnahme und mehrer Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz), welche von der Mutter auf das Guar Gum zurückgeführt wurden, das andere wegen einer Erkältungskrankheit, wobei die Mutter eine Entgleisung durch hypoglykämische Zustände befürchtete und daraufhin abbrach. Ein weiteres Kind verlor durch einen Brand des elterlichen Hauses alle Unterlagen und aufbewahrten Proben und bei einem vierten Kind wurde das Programm zu ungenau durchgeführt, um berücksichtigt werden zu können. Somit waren letztlich nur 11 Versuchsreihen zur Auswertung zur Verfügung.

Durch die ambulante Behandlung der Kinder gestaltete sich die Kontrolle der Durchführung des Programms schwierig. Die Kinder kamen lediglich in mehrwöchigem Abstand zur ambulanten Betreuung; außerhalb der Stoffwechselsprechstunde waren sie praktisch ihre eigenen Kontrollen. Deshalb wurden nur diejenigen Kinder zur Teilnahme an der Studie aufgefordert, deren Krankheitsgeschichte und persönlicher Eindruck ein hohes Maß an Zuverlässigkeit versprach.

- Ablauf des Programms

Vor Beginn der Guareinnahme wurde als Kontrollwert die Gesamtglucoseausscheidung im Sammelurin einer Woche bestimmt. Durch Berücksichtigung der gesamten Glucoseausscheidung einer Woche wurden etwaige Verzerrungen der Ergebnisse durch Schwankungen im Tagesprofil vermieden und eine bessere statistische Beurteilung ermöglicht.

Nach der Kontrollperiode des Urinsammelns wurde den Kindern 10 ml Blut abgenommen und durch fraktionierte Säulenchromatographie der prozentuale Anteil des HbA_{Ia-c} am Gesamthämoglobin bestimmt.

Dann begannen die Kinder mit der Einnahme von 4 - 6 g Guar Gum pro Tag, welches 10 Wochen konstant durchgeführt werden mußte. Dazu wurden den Müttern der Kinder ein genauer Einnahmeplan und die Zubereitungsart von Guar Gum übermittelt. Das Pulver wurde in Säften, Joghurt, Suppe oder ähnlichem vermischt und den Kindern vor den Mahlzeiten der normalen Diät gegeben. Bei der Zubereitung mußte den Müttern weitgehend freie Hand gelassen werden, damit durch schmackhafte Aufbereitung eine konstante Einnahme des Guar Gum erreicht werden konnte.

In der dritten und in der zehnten Woche der Guareinnahme wurde die Glucoseausscheidung in den Urinportionen einer Woche und nach der zehnten Woche wiederum das HbA_{Ia-c} bestimmt.

Während des Gesamtablaufs der Studie ermittelten und protokollierten die Kinder den täglichen Insulinbedarf auf Grund der Glucoseausscheidung im Urin selbst.

- Meßmethoden

= Ermittlung des Insulinbedarfs

Die Kinder bzw. deren Eltern ermittelten den Insulinbedarf durch semiquantitative Messung der Uringlucoseausscheidung (in 3 x 8-Stunden-Portionen/Tag) mit Clinitest^{R} selbst.

Dabei mußten sie eine Tablette Clinitest in 5 Tropfen Harn und 10 Tropfen Wasser geben und die eintretende Farbreaktion 15 Sekunden lang beobachten. Je nach Umschlag des Farbindikators wurde der Glucosegehalt in negativ, Spur, 1/2 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 %, und darüber klassifiziert. Bei negativem Ergebniss mußte am darauffolgenden Tag die Insulindosierung um 2 I.E. verringert, bei Spur, 1/2 % und 1 % beibehalten und bei Glucoseausscheidungen von 2 % und darüber um 2 I.E. gesteigert werden.

= Bestimmung der Glucoseausscheidung im Urin

Die Glucoseausscheidung im Urin wurde spektralphotometrisch nach der Hexokinase / Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase Methode mit der Test-Combination Glucose^{R} bestimmt (33).
Der Methode liegt folgendes Testprinzip zugrunde:

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glucose-6-P} + \text{ADP}$$

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^{+} \xrightarrow{\text{G-6-P DH}} \text{Gluconat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

Zur Vorbereitung der Proben wurde mit Labstix^{R} der semiquantitative Glucosegehalt bestimmt. Dann wurden die Proben mit Aqua dest verdünnt (je nach quantitativem

Glucosegehalt mit dem Verdünnungsfaktor F = 1, 5, 10, 50, 100). Anschließend wurden die Proben enteiweißt.

Dazu wurden

20 µl der verdünnten Probe in
200 µl 0,33 n $HClO_4$ vermischt, geschüttelt und zentrifugiert.

Zur Vorbereitung der photometrischen Messung wurde die Leerwert- und Standardlösung angesetzt:

Leerwert: 100 µl $HClO_4$ + 1 ml Gebrauchslösung
Standard: 100 µl Standardlösung + 1 ml Gebrauchslösung

Die Gebrauchslösung setzt sich zusammen aus

52,0 ml Puffer (Triäthanolaminpuffer, 0,3 mol/l; pH = 7,5 $MgSO_4$ 4 mmol/l)		
2,00 ml NADP	12 mmol/l	
2,00 ml ATP	15 mmol/l	
0,40 ml HK/G-6P DH	≙	125 U/ml
	≙	125 U/ml

Zur Bestimmung der Proben wurden 100 µl des Überstands der enteiweißten Probe in 1 ml Gebrauchslösung vermischt. 15 Minuten blieb die Probe bei Raumtemperatur stehen, wurde erneut gemischt und anschließend die Extinktion am Spektralphotometer Eppendorf 1101 M bei der Wellenlänge Hg 366 nm gegen Luft bestimmt.

Die Glucosekonzentration der Probe errechnet sich aus der Formel

$$C = \frac{E_P}{E_S} \times 100 \times F$$

C = Glucosekonzentration in mg/100 ml
E_P = Extinktion der Probe bei λ = 366 nm
E_S = Extinktion der Standardlösung bei λ = 366 nm
F = Verdünnungsfaktor

Die gesamte Glucoseausscheidung wird durch Multiplikation der Urinmenge mit der Glucosekonzentration errechnet.

= Bestimmung des prozentualen HbA_{Ia-c} - Gehalts am Gesamthämoglobin

Die Auftrennung der Hämoglobinkomponenten wurde durch fraktionierte Säulenchromatographie auf dem Kationenaustauscherharz Bio - Rex 70 (Bio Rad Laboratories, Richmond, U.S.A.) im wesentlichen nach der Methode von Davis und Nicol (10) durchgeführt.

Vor Beginn der Chromatographie mußte das heparinisierte Blut vorbereitet werden. Dazu wurden die Erythrocyten dreimal mit 0,9 %iger NaCl - Lösung ausgewaschen, jeweils fünf Minuten bei 6000 U/min. zentrifugiert und der Überstand abgesaugt.

Die Membranen der Erytrocyten wurden durch osmotischen Schock zerstört (Verdünnen in Wasser) und das freigewordene Hämoglobin 24 Stunden in ein Dialysebad mit Pufferlösung gegeben[1)].

Bei der Säulenchromatographie wurden zu Beginn die Harzsäulen mit Pufferlösung äquilibriert (photometrische Kontrolle des Eluats und der Pufferlösung). Dann wurde, vor der Auftragung des Hämolysats, unter der Säule das äquilibrierte Vor - Eluat aufgefangen (Fraktion 1). Dieses diente als photometrische Referenz zu den Hämoglobinfraktionen.

---

1. Phosphat - Cyanid Puffer; pH = 6,7
   33,2 mmol/l $NaH_2PO_4 \times H_2O$; 8,3 mmol/l $Na_2HPO_4 \times H_2O$;
   10 mmol/l KCN

Nach dem Auftragen von 0,010 ml Hämolysat mit einer Hamilton-Pipette wurde das HbA_{Ia+b} (Fraktion 2) aufgefangen und anschließend getrennt das HbA_{Ic} (Fraktion 3).
Zur Bestimmung der Gesamthämoglobinkonzentration wurden 0,010 ml Hämolysat in der Phosphat-Cyanid-Pufferlösung verdünnt.
Als photometrische Referenz zu den Fraktionen 2 und 3 (HbA_{Ia+b}, HbA_{Ic}) diente das gesammelte Vor-Eluat (Fraktion 1), während als Referenz zur Gesamthämoglobinprobe die reine Pufferlösung verwendet wurde.
Die Messung der Absorption wurde am Zeiss-Spektralphotometer PM Q2 bei 414 nm durchgeführt.

Der prozentuale Anteil der glykosylierten Hämoglobine HbA_{Ia+b+c} errechnet sich aus der Formel

$$\% \, HbA_{Ia-c} = \frac{(E_{Frakt.2} \times V_{Frakt.2}) + (E_{Frakt.3} \times V_{Frakt.3})}{E_{Gesamt} \times V_{Gesamt}} \times 10$$

E = Extinktion bei λ = 414 nm
V = Volumen des Eluats

- Methodenkritik

Während die Bestimmung der Glucosekonzentration der einzelnen Urinproben als ausgefeilte Routinediagnostik kaum angezweifelt werden kann, lag die Messung der Urinmenge allein in den Händen der Kinder bzw. der Eltern. Darin liegt eine nicht genau erfaßbare Fehlerquelle. Es wurde jedoch versucht, sie so niedrig wie möglich zu halten:

- Genaue Unterweisung in die Technik des Urinsammelns,
- Aushändigung genauer Meßzylinder,
- Zuverlässigkeitskriterien bei der Auswahl der Probanden und letztlich
- Nicht-Berücksichtigung der Werte eines Kindes, das die Messungen zu ungenau durchführte.

Ebenso lag die Festlegung der täglichen Insulindosis allein bei den Eltern und stellt somit einen Ungenauigkeitsfaktor dar.

Zur Methodenkritik der HbA_{Ia-c} - Bestimmung siehe Abschnitt "Prüfung der Reproduzierbarkeit der Methode".

Die Anfälligkeit der Studie liegt in der Abhängigkeit von der Kooperation der Eltern. Es wurde versucht, diese Schwäche durch strenge Auswahlkriterien und intensive Beratung so gering wie möglich zu halten. Auf Grund der (relativen) Zuverlässigkeit der Eltern und des persönlichen Eindrucks kann man aber davon ausgehen, daß die Studie richtig durchgeführt wurde und die Kinder das Guarpulver regelmäßig zu den Mahlzeiten bekamen.

- Prüfung der Reproduzierbarkeit der Methode

Um die Reproduzierbarkeit der Methode der HbA_{Ia-c} - Bestimmung zu prüfen, wurden von zwei nichtdiabetischen Vergleichskindern drei Hämolysate auf verschiedenen Säulen chromatographiert (siehe Tabelle 6). Die Versuche wurden im Blindversuch durchgeführt.

Für das Vergleichskind Nr. 2 ergibt sich ein Mittelwert von $\bar{x}$ = 7,01 % (aus x_1 = 6,94 %, x_2 = 7,21 % und x_3 = 6,89 %), eine Standardabweichung von s = 0,24 und eine Varianz von V=0,030.

Für das andere Vergleichskind Nr. 4 ergibt sich ein Mittelwert von $\bar{x}$ = 8,03 % (aus x_1 = 7,90 %, x_2 = 8,13 % und x_3 = 8,07 %), eine Standardabweichung von s = 0,17 und eine Varianz von V = 0,014.

- Statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung des Verlaufs der Glucoseausscheidung und des Insulinbedarfs wird die Rangvarianzanalyse, ein parameterfreier Vergleich von drei abhängigen Stichproben, angewendet (Friedmann - Test) (30). Dabei gilt bei einer 5 % Schranke nach der F-Verteilung die Formel

$$\chi^2_R = \frac{12}{n \times k \times (k+1)} \times \sum_{i=1}^{k} R_i^2 - 3n \times (k+1)$$

n: Anzahl der Probanden

k: Anzahl der zu bewertenden Faktoren

$\sum_{i=1}^{k}$: Summe der Quadrate der Spaltenrangsummen für die k zu vergleichenden Faktoren

Bei n = 11 und k = 3 ist der Schwellenwert nach Michaelis für χ^2_R 6,545.

Die signifikante Änderung der Glucoseausscheidung bzw. des Insulinbedarfs im Ablauf der Studie wird durch die multiplen Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox (32) genauer lokalisiert.

Um das Verhalten des HbA_{Ia-c} - Gehalts im Ablauf des Programms statistisch zu beurteilen, wird der Vergleich zweier abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox (31) vorgenommen (Wilcoxon matched - pairs signed - ranks test).

C. Ergebnisse

Veränderung der Glucoseausscheidung im Urin

Jeweils vor Beginn der Guareinnahme, in der dritten und der zehnten Woche, wurde der gesamte Urin der Woche gesammelt und die gesamte Glucoseausscheidung bestimmt.

Nach einer leichten bis starken (bei Patienten 1, 2, 4, 7, 8) Verminderung der Glucoseausscheidung in der dritten Woche gegenüber der Kontrollwoche (bei 7 von 11 Kindern) stieg die Glucoseausscheidung in der zehnten Woche deutlich an (bei 10 von 11 Kindern).

Tabelle 1: Gesamtglucoseausscheidung im Sammelurin jeweils einer Woche (in Klammer die zur Anwendung des Friedmann-Tests gehörigen Rangzahlen)

Patient	Gesamtzuckerausscheidung in Gramm in der		
	Kontrollwoche	3. Woche der Guareinnahme	1o. Woche der Guareinnahme
1	220,9 (2)	150,2 (1)	224,4 (3)
2	102,2 (2)	76,7 (1)	182,1 (3)
3	168,7 (1)	172,1 (2)	543,1 (3)
4	161,7 (3)	52,1 (1)	76,3 (2)
5	243,7 (2)	181,7 (1)	244,6 (3)
6	181,4 (1)	640,0 (2)	680,1 (3)
7	315,4 (3)	153,9 (1)	261,8 (2)
8	111,3 (3)	64,9 (1)	71,5 (2)
9	187,7 (1)	322,8 (2)	357,4 (3)
10	74,2 (2)	61,1 (1)	93,8 (3)
11	645,9 (2)	670,6 (3)	510,8 (1)

Zur Beurteilung der Glucoseausscheidung im Urin wird die Rangvarianzanalyse nach Friedmann angewendet. Dabei ergeben die in der Tabelle 1 aufgeführten Rangzahlen

$$\chi^2_R = 6{,}545454545$$

Mit dem errechneten χ^2_R ist der Schwellenwert nach Michaelis überschritten ($\chi^2_{Schwelle} = 6{,}545$ für $n = 11$ und $k = 3$).
Damit gilt die Nullhypothese als widerlegt, d.h. die Änderung der Glucoseausscheidung im Verlauf des Programms ist statistisch signifikant.
Diese Änderung wird beim Betrachten des Kurvenverlaufs augenfällig (Abb. 1).

Während in 4. Fällen die anfängliche Glucoseausscheidung der 3. Woche gegenüber der Kontrollwoche leicht anstieg oder annähernd gleich blieb, fiel sie in 7 Fällen gegenüber der Kontrollwoche ab.
Am auffälligsten ist jedoch der Anstieg der Glucoseausscheidung von der 3. zur 10. Woche (in 10 von 11 Fällen).

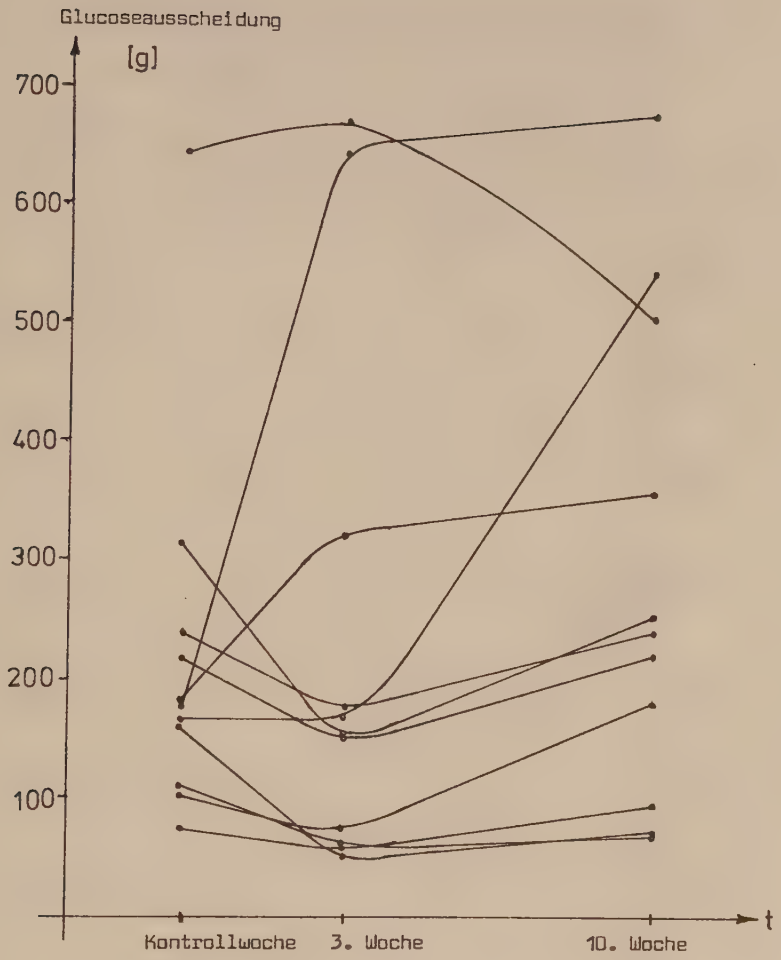


Abb. 1: Glucoseausscheidung in der Kontrollwoche, in der dritten und in der zehnten Woche der Guareinnahme

Prozentuale Veränderung der Glucoseausscheidung

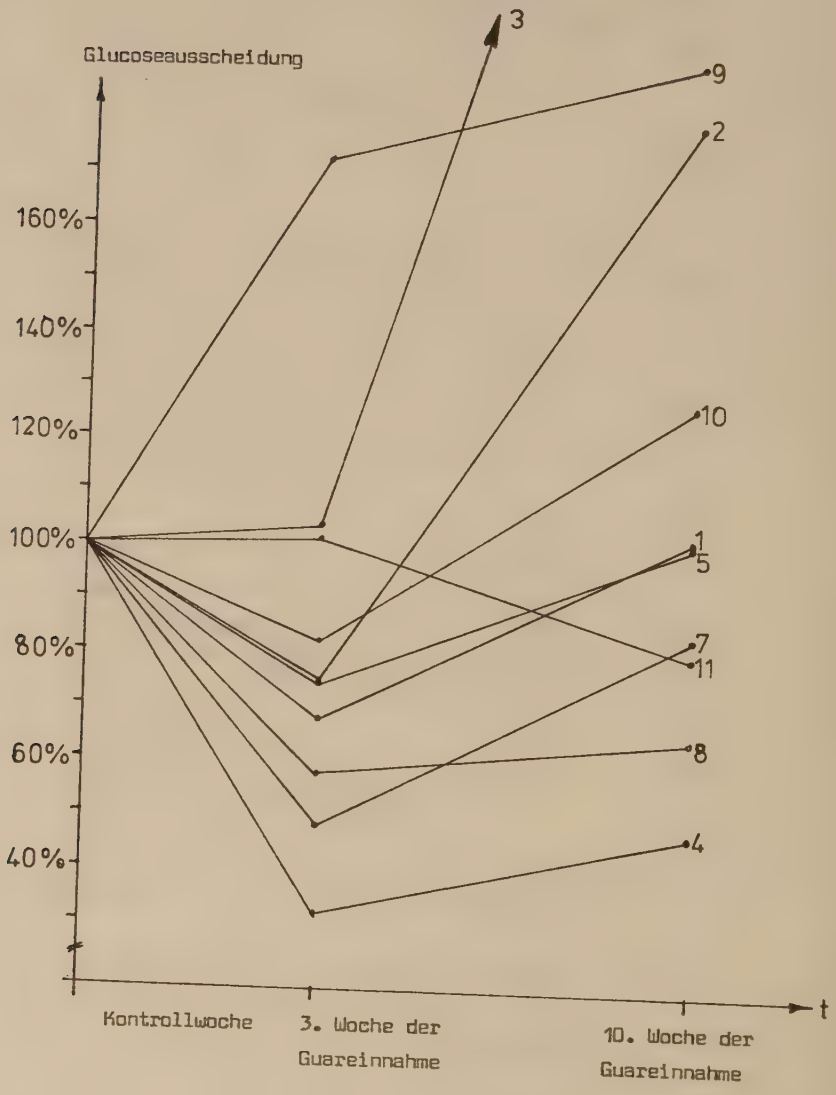


Abb. 2: Verlauf der Glucoseausscheidung; die Glucoseausscheidung der Kontrollwoche wird mit 100 % zugrunde gelegt.
Nicht gezeichnet Patient Nr. 6:
Die Glucoseausscheidung stieg von 100 % auf 352,8 % in der 3. Woche und auf 374,9 % in der 10. Woche der Guareinnahme.

Um genau festzulegen, wo die Signifikanz der Änderung in der Zuckerausscheidung liegt, werden die Multiplen Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox angewendet.

Tabelle 2: Rangdifferenzen zwischen den einzelnen Kontrollwochen nach Wilcoxon und Wilcox

	Vergleich der Stichproben	Rangdifferenzen
Kontrollwoche:	3. Woche der Guareinnahme	6
Kontrollwoche:	10. Woche der Guareinnahme	6
3. Woche	10. Woche der Guareinnahme	12

Für $p = 0{,}05$, $n = 11$ und $k = 3$ ist nach Wilcoxon und Wilcox der Schwellenwert der kritischen Rangdifferenz 11,0. Damit liegt die statistische Signifikanz der Änderung im Anstieg der 10. Woche gegenüber der 3. Woche begründet (Rangdifferenz 12).

Veränderung des Insulinbedarfs

Der tägliche Insulinbedarf wurde von den Kindern (bzw. den Eltern) selbst nach semiquantitativer Bestimmung der Glucoseausscheidung im Urin durch Clinitest® ermittelt und protokolliert. Analog zu der Glucoseausscheidung lag am Ende des Programms der höchste Insulinbedarf vor (in 10 von 11 Fällen).

Tabelle 3: Durchschnittlicher täglicher Insulinbedarf in den Untersuchungswochen (in Klammern die Rangzahlen nach Friedmann)

Patient	täglicher Insulinbedarf in I.E. in der		
	Kontrollwoche	3. Woche der Guareinnahme	10. Woche der Guareinnahme
1	19,4 (1)	22,6 (2)	24,9 (3)
2	28,0 (2)	24,4 (1)	33,1 (3)
3	2,5 (2)	2,0 (1)	2,7 (3)
4	5,2 (2)	5,1 (1)	9,8 (3)
5	17,1 (3)	15,7 (2)	13,7 (1)
6	38,3 (1)	44,1 (2)	46,0 (3)
7	56,3 (2)	53,4 (1)	58,3 (3)
8	39,4 (1)	44,0 (2)	44,9 (3)
9	34,3 (1)	35,7 (2)	38,0 (3)
10	17,4 (1)	18,3 (2)	18,6 (3)
11	12,0 (1)	16,0 (2)	20,0 (3)

Bei der statistischen Beurteilung des Verlaufs des Insulinbedarfs wird analog zur Glucoseausscheidung der Friedmann-Test angewendet. Dabei ergibt sich

$$\chi^2_R = 11{,}091$$

Damit ist der Schwellenwert nach Michaelis (für $n = 11$, $k = 3$ ist $\chi^2_{Schwelle} = 6{,}545$) überschritten und die Nullhypothese widerlegt; d.h. die Änderung des Insulinbedarfs im Verlauf des Programms ist statistisch signifikant. (Kontrollwoche: 3. Woche der Guareinnahme: 10. Woche der Guareinnahme).

Zur optischen Verdeutlichung wird der Kurvenverlauf des Insulinbedarfs der einzelnen Probanden dargestellt.

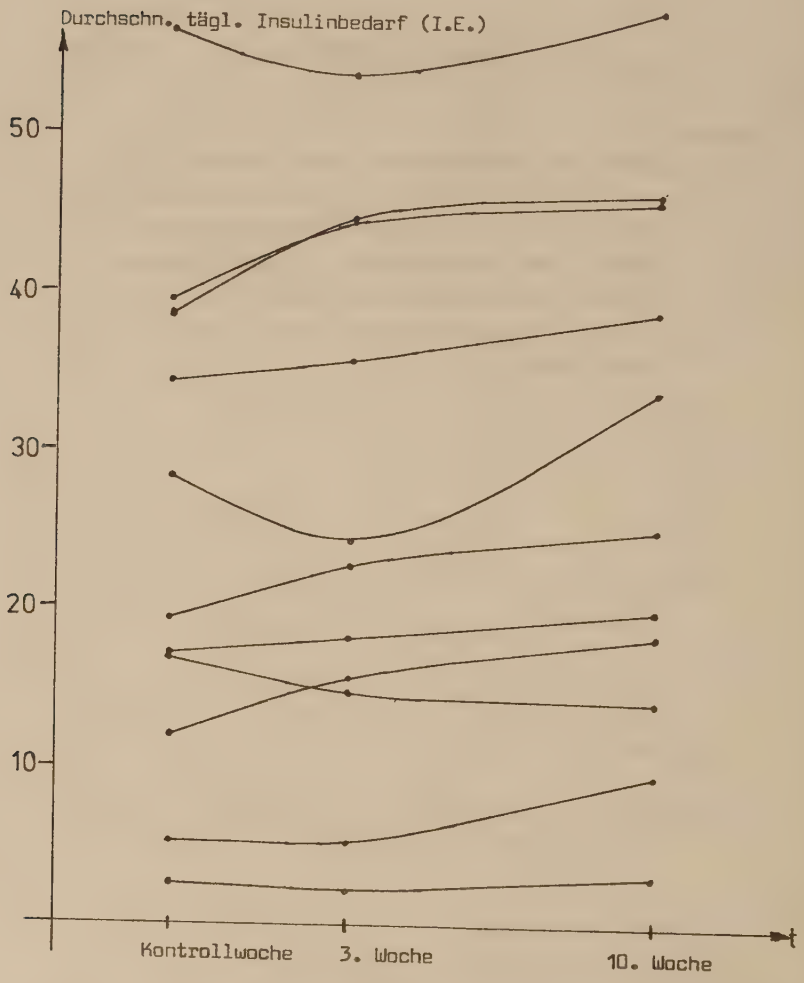


Abb. 3: Verlauf des durchschnittlichen täglichen Insulinbedarfs

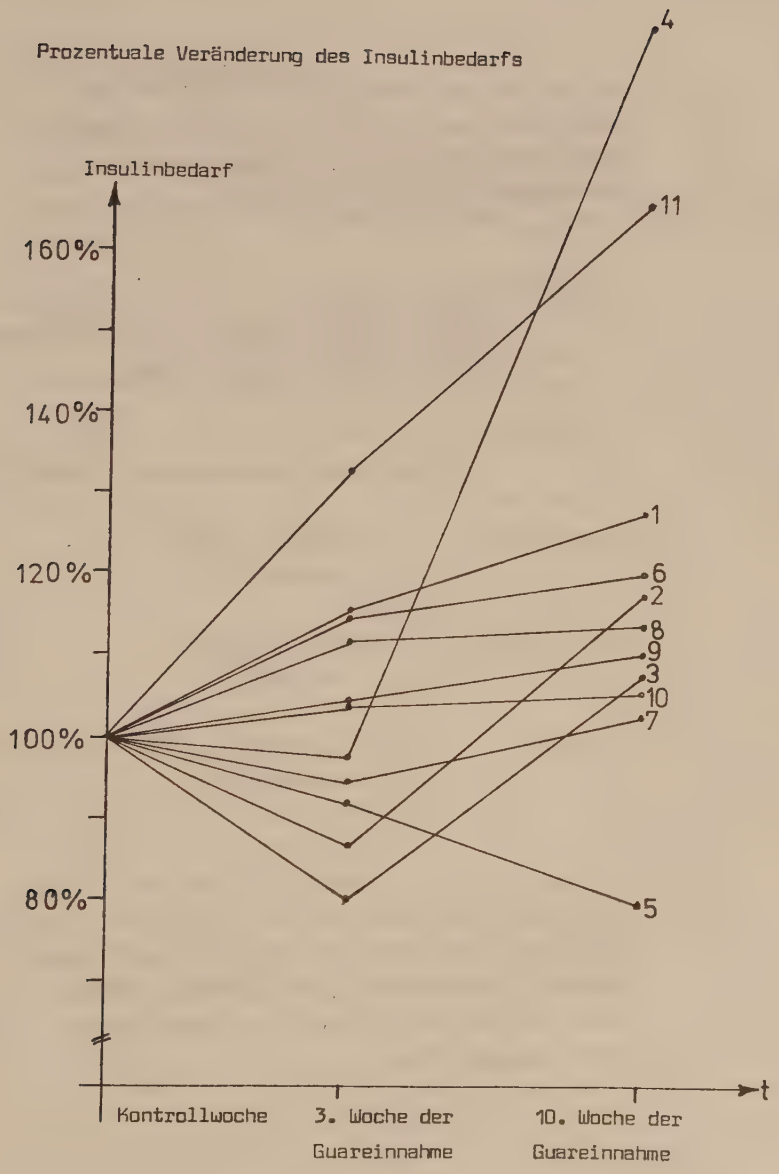


Abb. 4: Verlauf des Insulinbedarfs; der Insulinbedarf der Kontrollwoche wird mit 100 % zugrunde gelegt.

Um genau zu lokalisieren, wo die Signifikanz der Änderung im Insulinbedarf im Verlauf des Programms liegt, werden wiederum die Multiplen Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox angewendet:

Tabelle 4: Bestimmung der Rangdifferenzen des Insulinbedarfs zwischen den einzelnen Untersuchungswochen nach Wilcoxon und Wilcox

	Vergleich der Stichproben	Rangdifferenz
Kontrollwoche:	3. Woche der Guareinnahme	1
Kontrollwoche:	10. Woche der Guareinnahme	14
3. Woche:	10. Woche der Guareinnahme	13

Für $p = 0{,}05$, $n = 11$ und $k = 3$ ist nach Wilcoxon und Wilcox der Schwellenwert der kritischen Rangdifferenz 11,0. Daher liegt im Insulinbedarf die signifikante Änderung im Gesamtablauf des Programms im erhöhten Bedarf der 10. Woche gegenüber den beiden anderen Untersuchungswochen.

Veränderung des Hämoglobin A_{Ia-c}

Jeweils vor Beginn und nach Ende der Guareinnahme wurde den Kindern Blut entnommen und der prozentuale Gehalt der glykosylierten Hämoglobine HbA_{Ia-c} bestimmt.
Es konnte nur in 2 von 11 Fällen eine erwünschte Senkung des HbA_{Ia-c} festgestellt werden, in 9 Fällen stieg der Gehalt an HbA_{Ia-c} am Ende des Guarprogramms gegenüber der Kontrollprobe sogar leicht an.

Tabelle 5: Prozentualer Gehalt der glycosylierten Hämoglobine HbA_{Ia-c} vor und nach Guareinnahme; Rangzahlen nach Wilcoxon

Patient	prozentualer Gehalt an HbA_{Ia-c}		Differenz (II) - (I)	Rang nach Wilcoxon
	vor Guarein-nahme (I)	nach Guarein-nahme (II)		
1	12,88	13,01	+ 0,13	1 (+)
2	13,39	14,03	+ 0,64	3 (+)
3	14,47	17,50	+ 3,03	10 (+)
4	10,74	13,62	+ 2,88	9 (+)
5	13,99	16,71	+ 2,72	8 (+)
6	15,70	16,86	+ 1,16	4 (+)
7	14,95	17,18	+ 2,23	6 (+)
8	12,80	14,34	+ 1,54	5 (+)
9	11,14	10,74	- 0,40	2 (-)
10	14,15	10,56	- 3,59	11 (-)
11	14,45	16,83	+ 2,38	7 (+)

Die Summen der Rangzahlen R (+) und R (-) ergeben R (-) = 13 und R (+) = 53.

Die beiden Rangsummen liegen außerhalb des Bereichs der Kritischen Werte nach Wilcoxon (R_{max} = 10 für n = 11, α = 5 %). Daher kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, d.h. die Änderung des HbA_{Ia-c} ist statistisch nicht signifikant.
Aus der höheren Rangzahl R (+) von 53 gegenüber einem R (-) von 13 kann jedoch die negative Aussage getroffen werden, daß sicher keine allgemeine Erniedrigung des HbA_{Ia-c} - Gehalts erfolgte.

Zur Verdeutlichung wird der graphische Verlauf des prozentualen Anteils des HbA_{Ia-c} dargestellt.

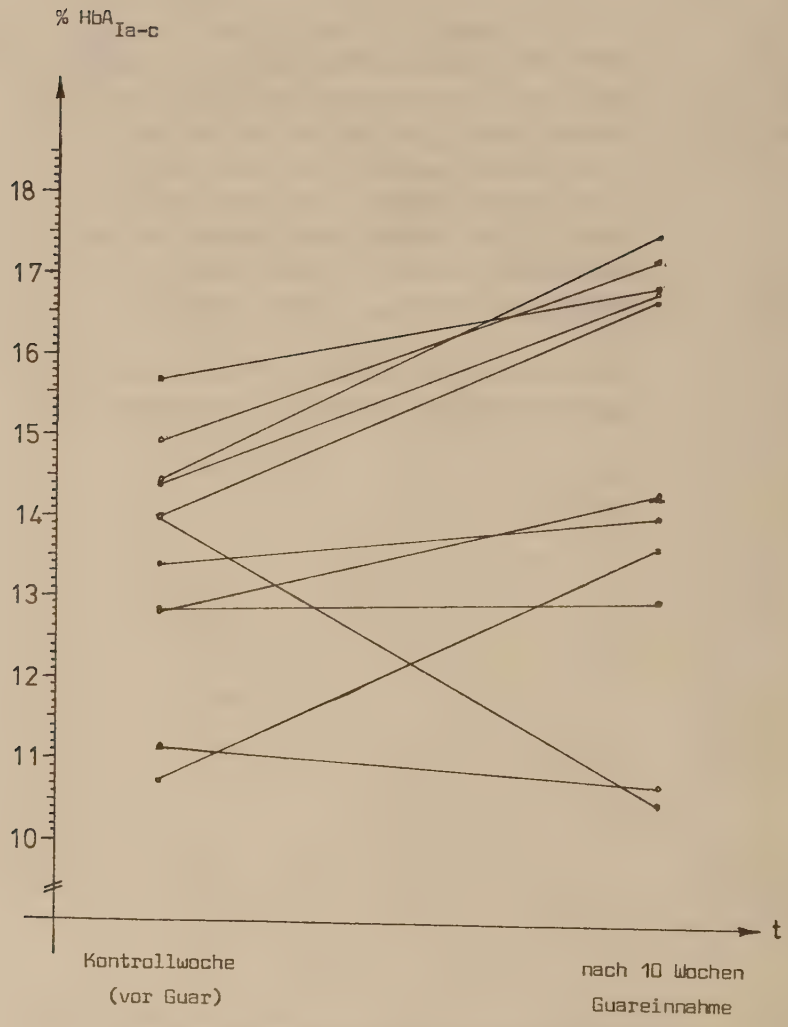


Abb. 5: Prozentualer Anteil der glykosylierten Hämoglobine HbA_{Ia-c} am Gesamthämoglobin vor und nach 10wöchiger Guareinnahme.

Vergleich mit nichtdiabetischen Kindern

Zum Vergleich der Glykohämoglobine wurden von vier nichtdiabetischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren die Konzentrationen des HbA_{Ia-c} ermittelt. Alle vier Kinder waren zur Untersuchungszeit stationär in der Kinderchirurgischen Klinik des Haunerschen Kinderhospitals aufgenommen, waren aber stoffwechselgesund und hatten keine hämatologischen Erkrankungen. Die gefundenen Werte lagen sämtlich unter den Vergleichswerten der diabetischen Kinder.

Tabelle 6: Prozentualer HbA_{Ia-c} - Gehalt bei nichtdiabetischen Kindern; Mehrfachmessung im Blindversuch

Vergleichskind	% - Gehalt an HbA_{Ia-c}			
	1. Messung	2. Messung	3. Messung	Mittelwert $\bar{x}$
1	9,68			
2	6,94	7,21	6,89	7,01
3	8,12			
4	7,90	8,13	8,07	8,03

Korrelation zwischen der Glucoseausscheidung und HbA_{Ia-c}

Zur Bestimmung der Korrelation zwischen der Glucoseausscheidung im Urin und dem HbA_{Ia-c} werden die Glucoseausscheidung der 10. Woche der Guareinnahme und der HbA_{Ia-c} - Gehalt der unmittelbar nach der 10. Woche entnommenen Blutproben verglichen.
Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von

$$r_S = 0,59,$$

welcher über dem Grenzrangkorrelationskoeffizienten von $r_S = 0,5273$ (nach Glasser und Winter, Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) liegt.

Damit besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Glucoseausscheidung der 10. Woche und dem HbA_{Ia-c} - Gehalt nach der Guareinnahme.

Der Vergleich des HbA_{Ia-c} vor der Guareinnahme mit der Glucoseausscheidung in der Kontrollwoche vor Beginn des Guarprogramms ergibt einen unterhalb der Signifikanzgrenze liegenden Korrelationskoeffizienten von

$$r_S = 0,30.$$

Als Erklärung dafür kann angenommen werden, daß die Kinder in der Kontrollwoche vor dem Guarprogramm, die ihnen als solche bekannt war, zu besonderer Sorgfalt angespornt waren und ihre Glucoseausscheidung nicht mit der der vorhergegangenen Wochen vergleichbar ist.

D. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die Langzeitapplikation von Guar Gum eine Verbesserung der Stoffwechsellage beim kindlichen Diabetes bewirkt. Als Parameter zur Beurteilung der Stoffwechsellage galten die Glucoseausscheidung im Sammelurin einer Woche, der Insulinbedarf und der prozentuale Gehalt des HbA_{Ia-c} am Gesamthämoglobin.

Die Schwankungen im Insulinbedarf und in der Glucoseausscheidung im Urin während der Studie zeigen, daß die Einstellung des Diabetes sich im Verlauf des Programms in beide Richtungen, sowohl zur Besserung als auch zur Verschlechterung, abwechselnd änderte. Es ist also durchaus möglich, daß durch Guar Gum eine Besserung der Stoffwechsellage erzielt werden kann, obwohl das Gesamtresumée dieser Studie keine Besserung der Einstellung des Diabetes aufweist.

Versuche in der vorliegenden Art wurden bei diabetischen Kindern bisher nicht beschrieben; die guten Erfolge mit Guar Gum wurden alle bei erwachsenen Diabetikern erzielt (13, 20, 21).

Es ist jedoch nicht anzunehmen, daß Guar Gum bei Kindern keine oder eine andere Wirkung als bei erwachsenen Diabetikern erzielt, da der wahrscheinliche Wirkungsmechanismus keine altersspezifischen Unterschiede erwarten läßt. Guar (und einige andere Füllstoffe bzw. faserreiche Zusatzstoffe kohlenhydratreicher Nahrungsmittel, v.a. Pectin und Traganth) verzögert einerseits die Magenentleerung und behindert andererseits die Resorption von Monosacchariden aus dem Dünndarm (19). Die Resoprtionserschwernis ist am besten als Folge der Viskositätserhöhung des Darminhalts und damit auch der Viskositätserhöhung der Grenzschicht unmittelbar an der Schleimhautgrenze zu erklären. Denn erhöhte Viskosität und damit langsamere Fließvorgänge in der Grenzschicht bedeuten höheren Diffusionswiderstand.

Die Tendenz zur Verbesserung der Stoffwechsellage in der dritten Woche der vorliegenden Studie zeigt, daß sich der kindliche Diabetes durchaus nicht refraktär zur Guartherapie verhält.

Verzerrungen durch das von Jenkins beschriebene "carry over" Phänomen (20) - verspätetes Einsetzen der Wirkung und Andauern über den Abbruch der Guartherapie hinaus - sind durch die kontinuierliche Einnahme über 10 Wochen ausgeschlossen.

Die in den ersten drei Wochen der Guareinnahme bestehende Tendenz zur Verbesserung der Stoffwechsellage ähnelt den von Jenkins e.a. erzielten Ergebnissen. Jenkins konnte bei erwachsenen Diabetikern durch Guareinnahme über 5 Tage (20) bzw. 3 Wochen (21) gute Resultate erreichen. Auch Goulders Ergebnisse, ebenfalls nach kurzzeitiger Guargabe bei erwachsenen Diabetikern erzielt (13), zeigen ähnliche Tendenzen.

Die großen Schwierigkeiten scheinen in der Langzeitapplikation des Guar Gum zu liegen. In der zehnten Woche lag eine signifikante Verschlechterung der Stoffwechsellage gegenüber der dritten Woche der Guareinnahme und der Kontrollwoche vor. Zur Erklärung dafür bieten sich mehrere Vermutungen an. Naheliegend scheint es, daß die Kinder eine angängliche mögliche Besserung überbewerten und die therapeutischen Möglichkeiten des Guar Gum überschätzten. Obwohl den Eltern klar dargelegt wurde, daß auch während der Guareinnahme die Prinzipien der diabetischen Lebensweise genauso streng eingehalten werden müssen, kann nicht ausgeschlossen werden, daß das Vertrauen in das neue Therapeutikum Guar Gum eine Nachlässigkeit in der Diäteinhaltung und Insulindosierung nach sich zog. Der Korrektheit halber sei jedoch vermerkt, daß vor Beginn der Studie großer Wert auf die Zuverlässigkeit der Eltern gelegt wurde.

Ein möglicher Grund für die Verschlechterung der Stoffwechsellage nach zehn Wochen könnte auch eine Gewöhnung an Guar sein.

Die spezifischen Rezeptoren für Polysaccharide in den Dünndarmzotten wurden durch Überlagerung des quellenden Schleims unphysiologisch lange blockiert. Da eine Beeinflussung der Aktivität der Diasaccharidasen auf verschiedene Arten möglich ist - Menge der zugeführten Polysaccharide (1), verminderte Oberfläche des Bürstensaums (23) - kann eine reaktive quantitative oder qualitative Veränderung der spezifischen Rezeptoren nicht ausgeschlossen werden. Allerdings ist in unserer Studie die Erhöhung der Glucoseausscheidung in der zehnten Woche zu krass, um veränderte Enzymaktivitäten als alleinige Ursache postulieren zu können.

Eine wichtige Rolle, vor allem in der Langzeittherapie, spielt die Zubereitungsart von Guar Gum. Je größer der Anteil von Kohlenhydraten an der Mahlzeit ist, desto größer ist auch die Verringerung der postprandialen Blutzuckerkonzentration (13, 40) und der Uringlucoseausscheidung (20), die durch Beigabe von Guar erreicht werden können. Die hohe Viskosität, die eine kleisterartige Konsistenz des Guarpulvers bewirkt, stellte in der vorliegenden Studie einige Ansprüche an die Kooperationswilligkeit der Kinder und Eltern. (Jenkins vertritt sogar die Ansicht (20), daß eine Dauertherapie mit Guar deswegen erst seit der Herstellung des Guarknäckebrots möglich ist). Obwohl bis auf ein Kind (Übelkeit und Erbrechen fragwürdiger Genese, Flatulenz) keine Nebenwirkungen beklagt wurden, mußten der Schmackhaftigkeit willen Konzessionen gemacht werden und den Müttern relativ freie Hand bei der Zubereitung gelassen werden.

Die Verwendbarkeit von Guar in der Langzeittherapie ist - ganz abgesehen von dieser Studie - nicht unumstritten (40). Die erwähnten Anforderungen an die Zubereitungsart bedingen große Umstellungen in den Eßgewohnheiten; auch die Applikation von Guar in Form von Knäckebrot ist nicht unproblematisch. So ist es fraglich, ob

man erwachsenen Diabetikern zusätzlich zur täglichen Diät noch bis zu 26 Scheiben Guarknäckebrot zumuten kann, wie es während Jenkins' Studie praktiziert wurde (20, 40). Für kindliche Diabetiker dürften die entsprechenden Probleme wohl genauso gelten.

Weiterhin ist zu bedenken, daß Faserstoffe nicht nur glucosesenkend wirken, sondern auch die intestinale Absorption von Kalzium, Phosphor, Zink und Magnesium verringern. Außerdem wurden unter faserreicher Ernährung eine Erniedrigung der Serumkonzentration des ionisierten Kalziums sowie des Eisens nachgewiesen (27).

In der Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Studie bildet die geringe Zahl von nur 11 Patienten eine große Schwierigkeit. Allerdings waren auf Grund der Krankengeschichten nicht mehr Kinder zur Teilnahme an der Studie geeignet; bei einigen wollten oder konnten die Eltern wegen äußerer Umstände (Schule, Lehre, Urlaub usw.) keine zusätzliche Belastung auf sich nehmen.

Eine genaue Bestimmung aller relevanten Parameter wäre sicherlich durch standardisierte Diät bei stationärer Aufnahme zu erzielen gewesen - leider ist diese Forderung wohl kaum zu realisieren.

Die bei fast allen Kindern sehr hohe Glucoseausscheidung (insgesamt wurde 33 mal die gesamte Glucoseausscheidung einer Woche bestimmt, davon lag 23 mal die Glucoseausscheidung über 150 Gramm!) zeigt, daß das Augenmerk in der Behandlung diabetischer Kinder vor allem auf die Erziehung zu guter Stoffwechselführung gerichtet werden muß. Solange die Grundregeln der guten diabetischen Einstellung (genaue Diäteinhaltung, exakte Bestimmung der Glucoseausscheidung im Urin und folgerichtige Insulindosierung) noch nicht richtig befolgt werden (Können?), kann man über den Sinn einer Maßnahme zur feineren Einstellung des Diabetes streiten.

E. Zusammenfassung

Bei 11 kindlichen Diabetikern wurde der Versuch unternommen, die Stoffwechsellage durch die regelmäßige Einnahme von Guar Gum zu den Mahlzeiten über einen Gesamtzeitraum von 10 Wochen zu stabilisieren. Zur Beurteilung der Stoffwechsellage diente der prozentuale Gehalt der glykosylierten Hämoglobine HbA_{Ia-c} am Gesamthämoglobin, der Insulinbedarf und die gesamte Glucoseausscheidung im Urin einer Woche. Dabei wurde der HbA_{Ia-c} - Gehalt vor Beginn der Studie und unmittelbar nach Absetzen der Guareinnahme gemessen; die Glucoseausscheidung und der Insulinbedarf wurden in der Kontrollwoche vor Beginn der Studie, in der dritten und in der zehnten Woche der Guareinnahme bewertet.

Die Glucoseausscheidung fiel bei 7 Kindern in der dritten Woche gegenüber der Kontrollwoche ab, um in der zehnten Woche dann wieder signifikant anzusteigen (bei 10 Kindern). Der Insulinbedarf veränderte sich im Vergleich der dritten Woche zur Kontrollwoche nicht merklich. Bei 5 Kindern war er etwas niedriger, während er bei 6 Kindern leicht anstieg. In der zehnten Woche lag jedoch analog zur Glucoseausscheidung der Insulinbedarf am höchsten. 10 der 11 Kinder wiesen in der 10. Woche der Studie den höchsten Insulinbedarf auf. Der Gehalt der Hämoglobine HbA_{Ia-c}, welcher einen Spiegel der Stoffwechsellage der vergangenen Wochen darstellt, stieg bei 9 Kindern an, nur bei 2 fiel er deutlich ab. Insgesamt konnte aber keine statistisch signifikante Änderung des HbA_{Ia-c} Gehalts erzielt werden.
Für die Glucoseausscheidung in der letzten Woche der Studie und dem HbA_{Ia-c} - Gehalt nach der Guareinnahme bestand eine gute Korrelation ($r = 0{,}59$).

F. Literaturverzeichnis

1. Anderson Ch. M., Burke V.
Paediatric Gastroenterology, 4. Kap.
Oxford, London, Edinburgh, Melbourne (1975)

2. Bookchin R. M., Gallop P. M.
Structure of Hemoglobin A_{Ic}: Nature of the N-terminal β - chain blocking group
Biochem. Biophys. Res. Comm. 32, 86 - 93 (1968)

3. Buchinger O.
Roh- u. vegetar. Kost als Heil- und Dauernahrung
Hann. 31. - 35. Tsd. 1976

4. Bunn H. F., Haney D. N., Kamin S., Gabbay K. H., Gallop P.
The Biosynthesis of the human hemoglobin A_{Ic}
J. Clin. Invest. 57, 1952 - 1959 (1976)

5. Bunn H. F., Haney D. N., Gabbay K. H., Gallop P.
Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A_{Ic}
Biochem. Biophys. Res. Comm. 67, 1o3 - 1o9 (1975)

6. Burkitt D. P., Walker A. R. P., Painter N. S.
Dietary fiber and disease, Journ. Am. Med. Ass.
229, 1068 - 1069 (1974)

7. Burkitt D. P.
A deficiency of dietary fiber may be one cause of certain colonic and venous disorders
Am. J. dig. Dis. 21, 104 - 105 (1976)

8. Clegg M. D., Schroeder W. A.
A chromatographic study of the minor comonents of normal adult human hemoglobin including a comparison of hemoglobin form normal adult and phenylketonuric individuals
J. Am. Chem. Soc. 81, 6065 - 6069 (1959)

9. Davidson S., Pssmore R.
Human nutrition dietetics
3rd ed. Livingstone, Edinburgh, (1966)

10. Davis R. E., Nicol D. J.
A rapid simplified method for routine measurement of glycosylated hemoglobin
Lancet, II, 350 - 351 (1978)

11. Elkeles R. S., Wu J., Hambley J.
Hemoglobin A_I, blood glucose, and high densitiy lipoprotein cholesterol in insulin - requiring diabetics
Lancet, II, 547 - 548 (1978)

12. Gonen B., Rubenstein A. H.
Haemoglobin A_I and Diabetes Mellitus
Diabetologia 15, 1 - 8 (1978)

13. Goulder T. J.
Guar and Diabetes
Lancet, I, 612 - 613 (1979)

14. Hardinge M. G. H.
Plant fibers and human health
aus: Topics in dietary fiber research
E. G. A. Spiller, Palo Alto, Calif.
New York, London (1978)

15. Holmquist W. R., Schroeder W. A.
A new N - terminal blocking group involving a Schiff-base in hemoglobin A_{Ic}
Biochemistry 5, 2489 - 2503 (1966)

16. Huisman T. H. J., Horton B. F.
Chromatographic and electrophoretic investigations of various minor hemoglobin fractions present in normal and in vitro modified red blood cell hemolysates
J. Chromatog. 18, 116 - 123 (1965)

17. Jenkins D. J. A., Goff D. V., Leeds A. R., Alberti K. G. M. M., Wolever T. M. S., Cassull M. A., Hockaday T. D. R.
Unabsorbable carbohydrates and diabetes; decreased post - prandial hyperglycemia
Lancet, II, 172 - 174 (1976)

18. Jenkins D. J. A., Leeds A. R., Cassull M. A., Alberti K. G. M. M., Cochet B.
Decrease in post - prandial insulin and glucose concentrations by guar and pectin
Ann. Int. Med., 86, 20 - 23 (1977)

19. Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Leeds A. R.
Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity
Brit. Med. J., 1, 1392 - 1394 (1978)

20. Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Nineham R., Taylor R., Metz G. L., Bacon S., Hockaday T. D. R.
Guar crispbread in the diabetic diet
Brit. Med. J., 2, 1744 - 1746 (1978)

21. Jenkins D. J. A. e.a.
Treatment of diabetes with guar gum -
reduction of urinary glucose loss in diabetics
Lancet, II, 779 - 78o (1979)

22. Koenig R. J., Cerami A.
Synthesis of hemoglobin A_{Ic} in normal and
diabetic mice: potential model of basement
membranethickening
Proc. Nat. Acad. Sci., 72, 3687 - 3691 (1975)

23. Lebenthal E.
Digestive Deseases in Children
- Sucrase and Isomaltase Deficiency -
New York, San Francisco, London (1978)

24. Lemon F. R., Walden R. T., Woods R. W.
Cancer of lung and mouth in Seveventh - Day
Adventists. A Preliminary report on a population study
Cancer 17, 486 - 490 (1964)

25. Matzkies F., Berg G.
Das Pflanzenfasermangelsyndrom als Ursache von
Zivilisationskrankheiten
Deutsches Ärzteblatt, 46, 2735 - 2738 (1978)

26. Mc Cullagh E. P., Lewis L. A.
A study of diet, blood lipids and vascular disease
in Trappist monks
New Engl. J. Med., 263, 569 - 570 (1960)

27. Miranda P. M., Horwitz D. L.
High - fiber diets in the treatment of diabetes
mellitus
Ann. Int. Med., 88, 482 - 486 (1978)

28. Paulsen E. P.
Hemoglobin A_{Ic} in childhood diabetes
Metabolism, 22, 269 - 271 (1973)

29. Rahbar S.
An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics
Clin. Chem. Acta, 22, 296 - 298 (1968)

30. Sachs L.
Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben
Angewandte Statistik, 761, 422 - 426 (1974)

31. Sachs L.
Der Wilcoxon - Test für Paardifferenzen
Angewandte Statistik, 422, 244 - 246 (1974)

32. Sachs L.
Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach
Wilcoxon und Wilcox
Angewandte Statistik, 762, 426 - 429 (1974)

33. Schmidt F. H.
Quantitative Glucosebestimmung nach dem
Hexokinase / G-6-P DH Testprinzip
Klin. Wschr. 39, 1244 - 1246 (1961)

34. Schröter W., Jentsch E., Stumpf B., Kubel R.,
Turner - Heckmann E., Gahr M.
Die Bedeutung der Glykohämoglobine $HbA_{Ia,b,c,}$ für
die Stoffwechselkontrolle in Diabetes mellitus
Helv. paed. Acta, 33, 535 - 542 (1978)

35. Spiller C.A., Amen R. J.
Fiber in human nutrition
Plenum Press, New York, London (1976)

36. Trivelli L. A., Ranney H. M., Lai H. T.
Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus
New Engl. J. Med. 284, 353 - 357 (1971)

37. Trowell H. C.
Ischemic heart disease and dietary fiber
Am. J. Clin. Nutr., 25, 926 - 927 (1972)

38. Trowell H. C.
Dietary - fiber hypothesis of the etiology of diabetes mellitus
Diabetes, 24, 762 - 765 (1975)

39. West R. O., Hayes O. B.
Diet and serum cholesterol levels: A comparison between vegerarians and nonvegetarians in a Seventh - Day Adventist group
Am. J. Clin. Nutr., 21, 853 - 855 (1968)

40. Willians D. R. R., James W. P. T.
Lancet, I, 612 - 614 (1979)

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. J. Schaub für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung und freundliche Förderung meiner Arbeit herzlich zu danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. W. Endres, der meine Arbeit nach dem Ruf von Prof. Dr. Schaub an die Universität Kiel freundlicherweise übernahm.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Dr. A. von Rücker für die freundliche Unterstützung der gesamten Arbeit, insbesondere aber für sein Engagement bei der HbA_{Ia-c} - Bestimmung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Stoffwechsellabors für die ständige Hilfsbereitschaft. Besonders möchte ich hier die Damen Stolla, Janda und Kopf erwähnen.

L E B E N S L A U F

Am 27. September 1952 wurde ich als zweites von vier Kindern des Kaufmanns Hermann Dichtl und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Katzmayr, in Erding geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule in Erding, trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Erding ein, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.
Von Oktober 1972 bis Dezember 1973 leistete ich meinen Grundwehrdienst als Gebirgsjäger ab.
Im Sommersemester 1974 immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilians-Universität München am Fachbereich Physik. Zum Wintersemester 1976/77 wurde ich zum Studium der Medizin zugelassen. Im August 1977 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung und ein Jahr später den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung.
Seit Juli 1978 bin ich Doktorand an der Universitäts-kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München.